



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamiflu® 30 mg Hartkapseln.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Oseltamivirphosphat entsprechend 30 mg Oseltamivir. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Die Hartkapsel besteht aus einem hellgelb-opaken Unterteil mit dem Aufdruck „ROCHE“ und einem hellgelb-opaken Ober- teil mit dem Aufdruck „30 mg“. Die Aufdrucke sind blau.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Therapie der Influenza

Bei Patienten ab einem Jahr mit influenzaty- pischen Symptomen, wenn das Influenzavi- rus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksam- keit konnte nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome be- gonnen wurde. Diese Indikation basiert auf klinischen Studien an natürlich vorkommen- der Influenza, bei welcher die vorherrschen- de Infektion Influenza A war (siehe Ab- schnitt 5.1).

Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs für die Behandlung von Säuglingen unter 12 Monaten indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

#### Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Perso- nen im Alter von einem Jahr oder älter nach Kontakt mit einem klinisch diagnos- tizierten Influenzafall, wenn das Influenza- virus in der Bevölkerung zirkuliert.
- Die angemessene Anwendung von Tamiflu zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Um- stände und der Populationen, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. In Ausnahmesituationen (z. B. in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulie- renden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen, und einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophyla- xe bei Personen im Alter von einem Jahr oder älter erwogen werden.
- Tamiflu ist während eines pandemischen Influenzaausbruchs bei Säuglingen unter 12 Monaten zur Postexpositions-Prophy- laxe indiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutz- impfung.

Über die Anwendung von antiviralen Arznei- mitteln für die Behandlung und Prophylaxe von Influenza sollte auf der Basis offizieller Empfehlungen entschieden werden. Die Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes von Oseltamivir zur Behandlung und Pro- phylaxe sollte die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden Influenza-

viren, die in der jeweiligen Saison verfügba- ren Informationen über die Empfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln gegen Influenza und das Ausmaß der Krankheit in verschie- denen geographischen Gebieten und Pati- entengruppen berücksichtigen (siehe Ab- schnitt 5.1).

Tamiflu kann, auf der Basis begrenzter Phar- makokinetik- und Sicherheitsdaten, wäh- rend eines pandemischen Influenzaaus- bruchs zur Behandlung von Säuglingen un- ter 12 Monaten eingesetzt werden. Der be- handelnde Arzt sollte die Pathogenität des zirkulierenden Stammes und den zugrun- d liegenden Gesundheitszustand des Pati- enten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass es einen potenziellen Nutzen für das Kind gibt.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Tamiflu Kapseln und Tamiflu Suspension sind bioäquivalente Darreichungsformen. Dosierungen von 75 mg können entweder als

- eine 75-mg-Kapsel oder
- eine 30-mg-Kapsel plus eine 45-mg-Kap- sel oder
- durch Gabe einer 30-mg-Dosis plus ei- ner 45-mg-Dosis der Suspension gegeben werden.

Erwachsene, Jugendliche oder Kinder (im Alter von 1 Jahr oder älter), die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, können angemessene Dosierungen der Tamiflu Suspension erhalten.

Für Säuglinge unter 1 Jahr: Wenn keine geeignete Darreichungsform zur Verfügung steht, sollte vorzugsweise eine in der Apo- theke zubereitete Lösung angewendet wer- den, da mit der Spritze, die in der Packung von Tamiflu 12 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mitge- liefert wird (mit mg-Markierungen), keine ge- eigneten Dosierungsanpassungen vorge- nommen werden können und kommerziell erhältliche Spritzen (mit ml-Markierungen) zu inakzeptablen Ungenauigkeiten bei der Do- sierung führen können (siehe Abschnitt 4.2 unten).

#### Therapie der Influenza

Die Therapie sollte so früh wie möglich innerhalb der ersten zwei Tage nach Auf- treten der Symptome einer Influenza begon- nen werden.

➤ Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Die empfohle- ne orale Dosis beträgt 75 mg Oseltamivir zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen.

➤ Für Kleinkinder über 1 Jahr und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Für sie sind Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln und die Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Die nachfolgenden, gewichtsbezogenen Dosierungsanweisungen werden für Kinder ab 1 Jahr empfohlen:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 5 Tage
≤ 15 kg	30 mg zweimal täglich
> 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg zweimal täglich
> 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg zweimal täglich
> 40 kg	75 mg zweimal täglich

Kinder, die Kapseln schlucken können, kön- nen als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension, mit Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) zweimal täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen, behandelt werden.

➤ Säuglinge unter 12 Monaten: Die emp- fohlene Dosis zur Behandlung während ei- nes pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten zwischen 2 mg/kg zweimal täglich und 3 mg/kg zwei- mal täglich. Dies basiert auf begrenzten pharmakokinetischen Daten, die darauf hin- deuten, dass diese Dosierung zu einer ähn- lichen Verfügbarkeit des Arzneimittels im Plasma führt, wie sie sich bei älteren Kindern und bei Erwachsenen als wirksam erwiesen hat (siehe Abschnitt 5.2). Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden für die Behandlung von Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Alter	Empfohlene Dosis für 5 Tage
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg zweimal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg zweimal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg zweimal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Behandlung gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling ab- wägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsemp- fehlungen sind nicht für Frühgeborene ge- eignet, das heißt für Kinder mit einem post- menstruellen Alter von weniger als 37 Wo- chen. Für diese Patienten, bei denen auf- grund ihrer unreifen physiologischen Funk- tionen möglicherweise eine andere Dosie- rung notwendig ist, gibt es nur unzureichen- de Daten.

#### Prophylaxe der Influenza

#### Postexpositions-Prophylaxe

➤ Für Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren) und Erwachsene: Die empfohle- ne Dosis zur Prophylaxe der Influenza nach engem Kontakt mit einer infizierten Person beträgt 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen. Die Be- handlung sollte so früh wie möglich inner- halb von zwei Tagen nach Kontakt mit einer infizierten Person beginnen.

# Tamiflu® 30 mg Hartkapseln



> Für Kleinkinder über 1 Jahr und Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren: Für sie sind Tamiflu 30-mg- und 45-mg-Kapseln und die Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Die empfohlene Dosis Tamiflu zur Postexpositions-Prophylaxe ist:

Körpergewicht	Empfohlene Dosis für 10 Tage
≤ 15 kg	30 mg einmal täglich
> 15 kg und bis zu 23 kg	45 mg einmal täglich
> 23 kg und bis zu 40 kg	60 mg einmal täglich
> 40 kg	75 mg einmal täglich

Kinder, die Kapseln schlucken können, können als Alternative zur empfohlenen Dosis der Tamiflu Suspension zur Prophylaxe auch Tamiflu Kapseln (30 mg, 45 mg, 75 mg) einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhalten.

> Säuglinge unter 12 Monaten: Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe während eines pandemischen Influenzaausbruchs liegt für Säuglinge unter 12 Monaten bei der Hälfte der täglichen Dosis für die Behandlung. Dies basiert auf klinischen Daten von Kindern über 1 Jahr und Erwachsenen. Diese deuten darauf hin, dass eine Dosis, die der Hälfte der täglichen Behandlungsdosis entspricht, zur Prophylaxe der Influenza klinisch wirksam ist. Die folgenden, dem Gewicht angepassten Dosierungen werden zur Prophylaxe bei Säuglingen unter 1 Jahr empfohlen:

Alter	Empfohlene Dosis für 10 Tage
> 3 Monate bis 12 Monate	3 mg/kg einmal täglich
> 1 Monat bis 3 Monate	2,5 mg/kg einmal täglich
0 bis 1 Monat*	2 mg/kg einmal täglich

\* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Monat vor.

Die Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter einem Jahr sollte auf der Beurteilung des Arztes beruhen, der den potenziellen Nutzen einer Prophylaxe gegen jegliches potenzielle Risiko für den Säugling abwägt.

Diese altersabhängigen Dosierungsempfehlungen sind nicht für Frühgeborene geeignet, das heißt für Kinder mit einem postmenstruellen Alter von weniger als 37 Wochen. Für diese Patienten, bei denen aufgrund ihrer unreifen physiologischen Funktionen möglicherweise eine andere Dosierung notwendig ist, gibt es nur unzureichende Daten.

### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der

Bevölkerung beträgt 75 mg Oseltamivir einmal täglich über einen Zeitraum bis zu 6 Wochen.

### Rezepturansatz

*Wenn kein Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar ist*

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von Tamiflu erhalten, die in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung zu Hause finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

### Zubereitung in der Apotheke

> Erwachsene und Kinder im Alter von über 1 Jahr, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 15-mg/ml-Lösung, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (15 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der Tabelle unten bestimmt:

### Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (15 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)
10 bis 15 kg	30 ml
> 15 bis 23 kg	40 ml
> 23 bis 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der oben stehenden Tabelle: 30 ml, 40 ml, 50 ml oder 60 ml) der angerührten Suspension (15 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (15 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

1. Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
2. Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
3. Fügen Sie ein Drittel ( $\frac{1}{3}$ ) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
4. Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.

### Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (15 mg/ml)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	29 ml
40 ml	8 Kapseln (600 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	20 Kapseln (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 Kapseln (750 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	25 Kapseln (750 mg)	48 ml
60 ml	12 Kapseln (900 mg)	20 Kapseln (900 mg)	30 Kapseln (900 mg)	57 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.



- Geben Sie ein weiteres Drittel ( $\frac{1}{3}$ ) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
- Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
- Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
- Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)
- Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
- Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
- Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

#### Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (15 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C–8 °C gelagert.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosisanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosisanleitung auf die oben stehende Tabelle.

Verwenden Sie für die Einnahme der Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht (2 ml, 3 ml, 4 ml oder 5 ml).

Die benötigte Dosis muss von der Pflegeperson mit der gleichen Menge eines süßen, flüssigen Nahrungsmittels, wie Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße) gemischt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken.

#### Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem Jahr oder älter

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg)	Volumen pro Dosis 15 mg/ml	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
10 bis 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml zweimal täglich	2 ml einmal täglich
> 15 bis 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml zweimal täglich	3 ml einmal täglich
> 23 bis 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml zweimal täglich	4 ml einmal täglich
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml zweimal täglich	5 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 15 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

#### ➤ Säuglinge unter 1 Jahr

Diese Methode beschreibt die Herstellung einer 10-mg/ml-Lösung, die zur Bereitstellung von ausreichend Medikation für eine 5-tägige Behandlung oder eine 10-tägige Prophylaxe eines Patienten geeignet ist.

Der Apotheker kann aus Tamiflu 30-mg-, 45-mg- oder 75-mg-Kapseln mit Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde, eine Suspension (10 mg/ml) anrühren.

Als Erstes wird das benötigte Gesamtvolumen berechnet, welches zubereitet und an den Patienten abgegeben werden muss. Das benötigte Gesamtvolumen wird anhand des Gewichts des Patienten mit Hilfe der Empfehlungen in der folgenden Tabelle bestimmt:

#### Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension (10 mg/ml) basierend auf dem Gewicht des Patienten

Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen für die Zubereitung auf der Basis des Gewichts des Patienten (ml)
≤ 7 kg	30 ml
> 7 bis 12 kg	45 ml

Als Zweites wird die Anzahl der Kapseln und die Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) berechnet, welche benötigt werden, um das Gesamtvolumen (berechnet auf der Basis der unten stehenden Tabelle: 30 ml oder 45 ml) der angerührten Suspension (10 mg/ml) zu erhalten, wie in der unten stehenden Tabelle angegeben.

Als dritter Schritt ist der unten stehenden Anleitung für das Anrühren der Suspension (10 mg/ml) aus Tamiflu Kapseln zu folgen:

- Trennen Sie vorsichtig die obere und untere Kapselhälfte voneinander und geben Sie den Inhalt der benötigten Anzahl an Tamiflu Kapseln in eine saubere Reibschale.
- Verreiben Sie das Granulat zu einem feinen Pulver.
- Fügen Sie ein Drittel ( $\frac{1}{3}$ ) der angegebenen Menge des Verdünnungsmittels (Wasser, das mit 0,1%igem Natriumbenzoat als Konservierungsmittel versetzt wurde) zu und verreiben Sie das Pulver, bis Sie eine gleichmäßige Suspension erhalten.
- Füllen Sie die Suspension in eine Braunglasflasche oder braune Polyethylenterephthalat(PET)-Flasche. Dabei kann ein Trichter verwendet werden, um ein Verschütten zu vermeiden.
- Geben Sie ein weiteres Drittel ( $\frac{1}{3}$ ) des Verdünnungsmittels in die Reibschale, spülen Sie den Stößel und die Reibschale mit einer reibenden Bewegung und füllen Sie den Inhalt der Reibschale ebenfalls in die Flasche.
- Wiederholen Sie den Spülvorgang (Schritt 5) mit dem Rest des Verdünnungsmittels.
- Verschließen Sie die Flasche mit einem kindergesicherten Verschluss.
- Schütteln Sie die Flasche gut, um eine vollständige Auflösung des Wirkstoffs zu erreichen und um eine gleichmäßige Verteilung des gelösten Arzneimittels in der entstandenen Suspension sicherzustellen.  
(Anmerkung: Ein ungelöster Rückstand kann sichtbar sein. Er besteht aus inaktiven Bestandteilen aus den Kapseln von Tamiflu, die unlöslich sind. Der

#### Benötigte Anzahl Kapseln und Menge des Verdünnungsmittels für die Zubereitung des Gesamtvolumens einer zubereiteten Suspension (10 mg/ml)

Gesamtvolumen der zubereiteten Suspension, die herzustellen ist	Benötigte Anzahl Tamiflu Kapseln (mg Oseltamivir)			Benötigte Menge des Verdünnungsmittels
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 Kapseln (300 mg)	Bitte verwenden Sie eine andere Kapselstärke*	10 Kapseln (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 Kapseln (450 mg)	10 Kapseln (450 mg)	15 Kapseln (450 mg)	44 ml

\* Mit ganzen Kapseln dieser Stärke lässt sich die angegebene Zielkonzentration nicht erreichen, benutzen Sie daher bitte entweder die 30-mg-Kapseln oder die 75-mg-Kapseln.

# Tamiflu® 30 mg Hartkapseln



Wirkstoff Oseltamivirphosphat löst sich jedoch leicht in dem angegebenen Verdünnungsmittel auf und es entsteht daher eine gleichmäßige Lösung.)

9. Kleben Sie ein zusätzliches Etikett mit dem Hinweis: „Vor Gebrauch vorsichtig schütteln“ auf die Flasche.
10. Weisen Sie die Eltern oder das Pflegepersonal darauf hin, dass nach der Beendigung der Therapie die gesamte verbleibende Lösung verworfen werden muss. Es wird empfohlen, diese Information mittels eines zusätzlich auf der Flasche angebrachten Etiketts oder durch einen Hinweis in der Gebrauchsanweisung auf dem Etikett weiterzugeben.
11. Bringen Sie ein Etikett mit dem entsprechenden Verfalldatum gemäß den Lagerungsbedingungen (siehe unten) an.

## Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension (10 mg/ml)

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen: 3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen: 6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C – 8 °C gelagert.

Kleben Sie ein Etikett auf die Flasche, welches den Namen des Patienten, die Dosierungsanleitung, das Verfalldatum, den Namen des Arzneimittels und weitere Angaben enthält, welche gemäß lokalen Apothekenbetriebsvorschriften nötig sind. Beziehen Sie sich für die korrekte Dosierungsanleitung auf die beiden folgenden Tabellen.

## Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder unter einem Monat (10 mg/ml)

Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
3 kg	0,60 ml zweimal täglich	0,60 ml einmal täglich
3,5 kg	0,70 ml zweimal täglich	0,70 ml einmal täglich
4 kg	0,80 ml zweimal täglich	0,80 ml einmal täglich
4,5 kg	0,90 ml zweimal täglich	0,90 ml einmal täglich

## Dosierungstabelle für in der Apotheke zubereitete Suspension aus Tamiflu Kapseln für Kinder im Alter von einem bis zwölf Monaten (10 mg/ml)

Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
4 kg	1,00 ml zweimal täglich	1,00 ml einmal täglich
4,5 kg	1,10 ml zweimal täglich	1,10 ml einmal täglich
5 kg	1,30 ml zweimal täglich	1,30 ml einmal täglich

Körpergewicht (auf 0,5 kg gerundet)	Dosis für die Behandlung (für 5 Tage)	Dosis für die Prophylaxe (für 10 Tage)
5,5 kg	1,40 ml zweimal täglich	1,40 ml einmal täglich
6 kg	1,50 ml zweimal täglich	1,50 ml einmal täglich
7 kg	2,10 ml zweimal täglich	2,10 ml einmal täglich
8 kg	2,40 ml zweimal täglich	2,40 ml einmal täglich
9 kg	2,70 ml zweimal täglich	2,70 ml einmal täglich
≥ 10 kg	3,00 ml zweimal täglich	3,00 ml einmal täglich

Hinweis: Die beschriebene Art der Zubereitung ergibt eine Suspension mit 10 mg/ml, welche von der kommerziell erhältlichen Suspension zum Einnehmen abweicht.

Verwenden Sie für die Einnahme der Suspension eine graduierte Spritze zur oralen Anwendung, mit welcher kleine Mengen Suspension abgemessen werden können. Wenn möglich markieren oder kennzeichnen Sie auf der Spritze für jeden Patienten den Messpunkt, welcher der korrekten Dosis entspricht.

Die benötigte Dosis muss von der Pflegeperson mit der gleichen Menge eines süßen, flüssigen Nahrungsmittels, wie Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffee-Soße) gemischt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken.

## Zubereitung zu Hause

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann eine Zubereitung aus Kapseln von Tamiflu aus der Apotheke verwendet werden (genaue Anweisungen siehe Abschnitt 4.2 oben). Wenn auch keine Zubereitung aus der Apotheke verfügbar ist, können Dosen von Tamiflu zu Hause zubereitet werden. Die Zubereitung aus der Apotheke ist für Säuglinge unter 12 Monaten die erste Wahl.

Wenn geeignete Kapselstärken zur Verfügung stehen, wird die Dosis verabreicht, indem die Kapsel geöffnet wird und ihr Inhalt mit maximal einem Teelöffel eines geeigneten, gesüßten Nahrungsmittels vermischt wird. Der bittere Geschmack kann z.B. mit Zuckerwasser, Schokoladensirup, Kirschsirup, Dessertgarnierung (wie Karamell- oder Toffeesauce) überdeckt werden. Die Mischung muss umgerührt und dem Patienten vollständig verabreicht werden. Die Mischung muss sofort nach der Zubereitung eingenommen werden.

Wenn nur 75-mg-Kapseln zur Verfügung stehen und Dosen von 30 mg oder 45 mg benötigt werden, sind für die Zubereitung zusätzliche Schritte notwendig. Genaue Anweisungen finden Sie im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

## Besondere Patientengruppen

### Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist weder zur Therapie noch zur Prophylaxe eine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine Studien mit pädiatrischen Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

### Patienten mit Niereninsuffizienz

**Therapie der Influenza:** Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Die empfohlene Dosierung wird in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Therapie
> 60 (ml/min)	75 mg zweimal täglich
> 30 bis 60 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) zweimal täglich
> 10 bis 30 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) einmal täglich
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen (keine Daten verfügbar)
Hämodialysepatienten	30 mg nach jeder Hämodialysebehandlung
Peritonealdialysepatienten*	30 mg (Suspension oder Kapseln) Einzeldosis

\* Die Daten stammen aus Studien bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD). Es wird erwartet, dass die Oseltamivircarboxylat-Clearance bei Anwendung der automatisierten Peritonealdialyse (APD) höher ist. Die Art der Behandlung kann von einer APD auf eine CAPD geändert werden, wenn dies von einem Nephrologen als notwendig erachtet wird.

**Prophylaxe der Influenza:** Eine Dosisanpassung wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Kreatinin-Clearance	Empfohlene Dosis für die Prophylaxe
> 60 (ml/min)	75 mg einmal täglich
> 30 bis 60 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) einmal täglich
> 10 bis 30 (ml/min)	30 mg (Suspension oder Kapseln) jeden zweiten Tag
≤ 10 (ml/min)	Nicht empfohlen (keine Daten verfügbar)
Hämodialysepatienten	30 mg nach jeder zweiten Hämodialysebehandlung
Peritonealdialysepatienten*	30 mg (Suspension oder Kapseln) einmal wöchentlich

\* Die Daten stammen aus Studien bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD). Es wird erwartet, dass die Oseltamivircarboxylat-Clearance bei Anwendung der automatisierten Peritonealdialyse (APD) höher ist. Die Art



der Behandlung kann von einer APD auf eine CAPD geändert werden, wenn dies von einem Nephrologen als notwendig erachtet wird.

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer es liegt eine schwere Niereninsuffizienz vor.

### Kinder

Für Kinder mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden.

### Immungeschwächte Patienten

Eine längere Dauer der saisonalen Prophylaxe von bis zu 12 Wochen wurde bei immungeschwächten Patienten untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Osetamivir ist nur gegen Erkrankungen, die durch Influenzaviren verursacht werden, wirksam. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Osetamivir bei Krankheiten, die durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufen werden, wirksam ist.

Es liegen keine Daten hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Osetamivir bei Patienten vor, deren schlechter oder instabiler Gesundheitszustand eine Krankenhauseinweisung erforderlich machen könnte.

Die Wirksamkeit von Osetamivir zur Therapie oder Prophylaxe der Influenza bei immungeschwächten Patienten wurde nicht vollständig nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit von Osetamivir zur Therapie bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen ist nicht gesichert. Es wurde kein Unterschied in der Inzidenz von Komplikationen zwischen Behandlungs- und Placebo-Gruppe in dieser Population beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Derzeit liegen keine Daten vor, die es erlauben, Dosierungsempfehlungen für frühgeborene Kinder (<37 Wochen postmenstruelles Alter\*) abzugeben.

\* Die Zeit zwischen dem ersten Tag des letzten normalen Menstruationszykluses und dem Untersuchungstag; Gestationsalter plus postnatales Alter.

Tamiflu ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung. Die Anwendung von Tamiflu darf die individuelle Erwägung einer jährlichen Gripeschutzimpfung nicht beeinflussen. Der Schutz gegenüber Influenza dauert nur so lange wie Tamiflu angewendet wird. Tamiflu darf nur dann zur Therapie und Prophylaxe der Influenza angewendet werden, wenn verlässliche epidemiologische Daten darauf hindeuten, dass Influenzaviren in der Bevölkerung zirkulieren.

Es hat sich gezeigt, dass die Empfindlichkeit der zirkulierenden Influenzavirustämme gegenüber Osetamivir höchst unterschiedlich ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten die verschreibenden Ärzte bei der Entscheidung, ob Tamiflu eingesetzt werden soll, die verfügbaren Informationen über die Empfindlichkeit der zu dieser Zeit zirkulierenden Influenzaviren gegenüber Osetamivir berücksichtigen.

### Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe bei Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Für Kinder mit Niereninsuffizienz kann aufgrund von unzureichenden klinischen Daten keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Unter der Anwendung von Tamiflu sind bei Patienten mit Influenza neuropsychiatrische Ereignisse berichtet worden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Diese Ereignisse sind auch bei Patienten mit Influenza aufgetreten, die Osetamivir nicht erhalten haben. Die Patienten sollten in Bezug auf Verhaltensänderungen engmaschig überwacht werden und der Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Behandlung sollten für jeden Patienten sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Osetamivir, wie eine schwache Proteinbindung und ein von CYP450- und Glucuronidasesystemen unabhängiger Metabolismus (siehe Abschnitt 5.2), lassen darauf schließen, dass klinisch bedeutsame Wechselwirkungen über diese Mechanismen unwahrscheinlich sind.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von Probenecid erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid, einem potenten Inhibitor des anionischen Weges der renalen tubulären Sekretion, führt zu einem ca. zweifachen Konzentrationsanstieg des systemisch verfügbaren aktiven Metaboliten von Osetamivir.

Osetamivir besitzt keine kinetische Interaktion mit Amoxicillin, dieses wird über den gleichen Stoffwechselweg ausgeschieden, was darauf hindeutet, dass die Interaktion von Osetamivir bei diesem Stoffwechselweg schwach ist.

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen, im Hinblick auf Konkurrenz um die renale tubuläre Sekretion, sind wegen der bekannten therapeutischen Breite der meisten dieser Substanzen, der Eliminationscharakteristika des aktiven Metaboliten (glomeruläre Filtration und anionische tubuläre Sekretion) sowie der Exkretionskapazität dieser Stoffwechselwege unwahrscheinlich. Dennoch ist bei gleichzeitiger Anwendung von Osetamivir und Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite, die über den gleichen Weg ausgeschieden werden (z. B. Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon), Vorsicht geboten.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Osetamivir oder seines Hauptmetaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Osetamivir mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Cimetidin oder mit Antazida (Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat) beobachtet.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Osetamivir bei Schwangeren vor. Es gibt aber begrenzte Daten aus der Erfahrung nach der Markteinführung und aus Berichten zu retrospektiven Beobachtungsstudien. Diese Daten, in Verbindung mit Studien an Tieren, erbrachten keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft und die embryonale/fetale oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Eine Behandlung von Schwangeren mit Tamiflu kann erwogen werden. Dabei sind die vorhandenen Informationen zur Sicherheit von Tamiflu, die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirustammes und der zugrundeliegende Gesundheitszustand der Patientin zu berücksichtigen.

Bei laktierenden Ratten treten Osetamivir und sein aktiver Metabolit in die Milch über. Es liegen nur sehr begrenzte Informationen zu gestillten Kindern, deren Mütter Osetamivir eingenommen hatten, und zum Übergang von Osetamivir in die Muttermilch vor. Diese begrenzten Daten weisen darauf hin, dass Osetamivir und sein aktiver Metabolit in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten. Diese geringen Mengen würden zu einer subtherapeutischen Dosis beim Säugling führen. Eine Behandlung von stillenden Frauen mit Osetamivir kann erwogen werden, wenn ein klarer Nutzen für Stillende ersichtlich ist. Dabei sind die Pathogenität des zirkulierenden Influenzavirustammes und der zugrundeliegende Gesundheitszustand der Stillenden zu berücksichtigen.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tamiflu hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Tamiflu basiert auf Daten von 2.107 Erwachsenen und 1.032 pädiatrischen Patienten, die mit Tamiflu oder Placebo gegen Influenza behandelt wurden, und auf Daten von 2.914 Erwachsenen und 148 pädiatrischen Patienten, die in klinischen Prüfungen Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza erhielten. Außerdem erhielten 475 immungeschwächte Patienten (darunter 18 Kinder) Tamiflu oder Placebo zur Prophylaxe der Influenza.

Bei Erwachsenen waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in den Studien zur Behandlung Erbrechen und Übelkeit und in den Studien zur Prophylaxe Übelkeit und Kopfschmerzen. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde einmal entweder am ersten oder am zweiten Behandlungstag gemeldet und klang innerhalb von 1–2 Tagen spontan wieder ab. Bei Kindern

# Tamiflu® 30 mg Hartkapseln



war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung Erbrechen.

Die in den auf den Seiten 6 bis 8 stehenden Tabellen aufgeführten Nebenwirkungen fallen unter die folgenden Kategorien: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen wurden auf der Basis gepoolter Analysen aus klinischen Prüfungen den entsprechenden Kategorien in den Tabellen zugeordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen:**

Siehe Tabelle unten

**Therapie und Prophylaxe der Influenza bei Kindern:**

Die Tabelle auf Seite 7 unten zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die in pädiatrischen klinischen Studien berichtet wurden.

Im Allgemeinen glichen die Nebenwirkungen bei Kindern mit vorbestehendem Asthma qualitativ denen bei ansonsten gesunden Kindern.

**Weitere Informationen über bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen aus der Zeit nach der Markteinführung:**

**Erkrankungen des Immunsystems**

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

**Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems**

Häufigkeit nicht bekannt: Influenza kann mit einer Vielzahl von neurologischen Symptomen und von Verhaltenssymptomen verbunden sein, die Ereignisse wie Halluzinationen, Delirium und abnormales Verhalten umfassen und in einigen Fällen zum Tod führen können. Diese Ereignisse können in Zusammenhang mit einer Enzephalitis oder einer Enzephalopathie auftreten, sie können aber auch ohne eine offensichtliche schwere Erkrankung auftreten.

Aus der Zeit nach der Markteinführung gibt es bei Patienten mit Influenza, die Tamiflu erhalten haben, Meldungen über Krampfanfälle und Delirium (inklusive Symptome wie veränderter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, abnormales Verhalten, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Erregung, Angst, Alpträume), die in sehr wenigen Fällen zu Selbstverletzungen oder zum Tod führten. Diese Ereignisse wurden vor allem bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten gemeldet, traten oft unvermittelt auf und klangen schnell wieder ab. Der Beitrag von Tamiflu zu diesen Ereignissen ist unbekannt. Derartige neuropsychiatrische Ereignisse wurden auch bei Patienten mit Influenza gemeldet, die kein Tamiflu eingenommen hatten.

**Augenerkrankungen**

Häufigkeit nicht bekannt: Sehstörungen.

**Herzerkrankungen**

Häufigkeit nicht bekannt: Kardiale Arrhythmien.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Häufigkeit nicht bekannt: Thrombozytopenie.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufigkeit nicht bekannt: Gastrointestinale Blutungen und hämorrhagische Colitis.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Häufigkeit nicht bekannt: Erkrankungen des hepatobiliären Systems, darunter Hepatitis und erhöhte Leberenzyme bei Patienten mit Influenza-ähnlicher Erkrankung. Diese Fälle beinhalten auch tödlich verlaufende fulminante Hepatitis/Leberversagen.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufigkeit nicht bekannt: Schwerwiegende Hautreaktionen, darunter Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme und angioneurotisches Ödem.

**Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen:**

**Säuglinge unter einem Jahr**

Die verfügbaren Daten zur Sicherheit der Anwendung von Oseltamivir für die Behandlung der Influenza bei Säuglingen im Alter

von weniger als einem Jahr deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei diesen Säuglingen ähnlich ist, wie das bekannte Sicherheitsprofil bei Kindern ab einem Jahr. Diese Daten stammen aus prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien (mit insgesamt mehr als 2.400 Kleinkindern dieser Altersklasse), Auszügen aus epidemiologischen Datenbanken und Meldungen aus der Zeit nach der Markteinführung.

**Ältere Patienten**

Im Vergleich zur erwachsenen Bevölkerung im Alter von bis zu 65 Jahren gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit bei älteren Menschen, die mit Oseltamivir oder Placebo behandelt wurden.

**Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung**

Das Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen und Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung war qualitativ ähnlich dem bei gesunden jungen Erwachsenen.

**Immungeschwächte Patienten**

Die Nebenwirkungen, die bei immungeschwächten Personen im Alter von 13 Jahren und älter, welche während 12 Wochen Oseltamivir zur saisonalen Prophylaxe der Influenza erhielten, festgestellt wurden,

**Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$  in der Oseltamivir-Gruppe) in klinischen Prüfungen, in denen Tamiflu zur Behandlung und zur Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Jugendlichen untersucht wurde, oder auf der Basis der Überwachung nach der Markteinführung**

System-Organ-Klasse (SOC) Häufigkeitskategorie Nebenwirkung	Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten			
	Behandlung		Prophylaxe	
	Oseltamivir 75 mg zweimal täglich (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg einmal täglich (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Bronchitis Akute Bronchitis Infektionen der oberen Atemwege	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b> <i>Gelegentlich:</i> Halluzinationen <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> <i>Sehr häufig:</i> Kopfschmerzen <i>Häufig:</i> Schlaflosigkeit <i>Gelegentlich:</i> Krampfanfälle <sup>a</sup>	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> <i>Häufig:</i> Schwindel	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> <i>Häufig:</i> Husten Rhinorrhö	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %

Fortsetzung auf Seite 7



Fortsetzung von Seite 6

System-Organ-Klasse (SOC) Häufigkeitskategorie Nebenwirkung	Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten			
	Behandlung		Prophylaxe	
	Oseltamivir 75 mg zweimal täglich (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg einmal täglich (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> <i>Sehr häufig:</i> Übelkeit <sup>b,c</sup> <i>Häufig:</i> Erbrechen <sup>c</sup> Magen- bzw. Bauchschmerzen Diarrhö Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> <i>Gelegentlich:</i> Dermatitis <sup>a</sup> Ausschlag <sup>a</sup> Urtikaria <sup>a</sup> Ekzem <sup>a</sup>	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> <i>Nicht bekannte Häufigkeit:</i> Benommenheit Abgeschlagenheit Schmerzen	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

<sup>a</sup> Diese Ereignisse wurden während der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert. Sie wurden mit den in der obenstehenden Tabelle aufgeführten Häufigkeiten auch in den gepoolten klinischen Studien berichtet.

<sup>b</sup> Personen, die nur Übelkeit hatten; schließt Personen, die Übelkeit in Verbindung mit Erbrechen hatten, aus.

<sup>c</sup> Der Unterschied zwischen den Placebo- und Oseltamivir-Gruppen war statistisch signifikant.

stimmen mit denen überein, die auch in den vorausgegangenen klinischen Prüfungen mit Tamiflu beobachtet wurden.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen vor. Als Manifestationen einer akuten Überdosierung sind Übelkeit, mit oder ohne begleitendem Erbrechen, sowie Schwindel anzunehmen. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient die Behandlung abbrechen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel, ATC-Code: J05AH02

Oseltamivirphosphat ist ein Prodrug des aktiven Metaboliten (Oseltamivircarboxylat). Der aktive Metabolit ist ein selektiver Inhibitor der Neuraminidasen von Influenzaviren. Neuraminidasen sind Glykoproteine, die auf der Oberfläche des Virions lokalisiert sind. Die enzymatische Aktivität der viralen Neuraminidasen ist entscheidend sowohl für das Eindringen des Virus in eine noch nicht infizierte Zelle, als auch für die Freisetzung von neu gebildeten Viruspartikeln aus infizierten Zellen und für die weitere Verbreitung infektiöser Viren im Körper.

Oseltamivircarboxylat hemmt Influenza-A- und -B-Neuraminidasen *in vitro*. Oseltamivirphosphat verhindert eine Infektion mit dem Influenzavirus und dessen Replikation *in vitro*. Oral gegebenes Oseltamivir hemmt

die Influenza-A- und -B-Virusreplikation und Pathogenität *in vivo* in Tiermodellen der Influenzainfektion bei antiviralen Expositionen vergleichbar denen, die beim Menschen mit 75 mg zweimal täglich erreicht werden.

Die antivirale Aktivität von Oseltamivir gegenüber Influenza A und B wurde in experimentellen Provokationsstudien an gesunden Freiwilligen bestätigt.

Die IC<sub>50</sub>-Werte von Oseltamivir für die Neuraminidase von klinisch isolierter Influenza A lagen zwischen 0,1 nM und 1,3 nM, und von Influenza B bei 2,6 nM. Höhere IC<sub>50</sub>-Werte für Influenza B, bis zu einem Medianwert von 8,5 nM, wurden in publizierten Studien beobachtet.

#### Reduzierte Sensitivität der viralen Neuraminidase

**Klinische Studien:** Das Risiko eines Auftretens von Influenzaviren mit reduzierter Empfindlichkeit oder vollständiger Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde in von Roche durchgeführten klinischen Studien untersucht. Alle Patienten, bei denen Oseltamivir-resistente Viren nachgewiesen wurden, hatten diese vorübergehend, schieden das Virus auf normale Weise aus und zeigten keine klinische Verschlechterung.

Patientenpopulation	Patienten mit Resistenzmutationen (%)	
	Phenotypisierung*	Geno- und Phenotypisierung*
Erwachsene und Jugendliche	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Kinder (1 – 12 Jahre)	19/464 (4,1 %)	24/464 (5,4 %)

\* Eine vollständige Genotypisierung wurde nicht in allen Studien durchgeführt.

In den bis heute durchgeführten klinischen Studien, zur Postexpositions-Prophylaxe

#### Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 % in der Oseltamivir-Gruppe) in den Behandlungsstudien und (≥ 10 % in der Oseltamivir-Gruppe) in der Prophylaxestudie bei Kindern

System-Organ-Klasse (SOC) Häufigkeitskategorie Nebenwirkung	Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten			
	Behandlung		Behandlung	Prophylaxe <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 bis 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 bis 75 mg <sup>b</sup> (n = 148)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Pneumonie Sinusitis Bronchitis Otitis media	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % < 1 % 0 % 2 %
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> <i>Häufig:</i> Lymphadenopathie	1 %	2 %	< 1 %	0 %

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung von Seite 7

System-Organ-Klasse (SOC) Häufigkeitskategorie Nebenwirkung	Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten			
	Behandlung		Behandlung	Prophylaxe <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg zweimal täglich (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 bis 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir 30 bis 75 mg <sup>b</sup> (n = 148)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> <i>Häufig:</i> Husten Verstopfte Nase Asthma (inkl. Verschlimmerung) Nasenbluten	1 % < 1 % 4 % 3 %	1 % < 1 % 4 % 3 %	3 % 2 % 0 % 1 %	12 % 11 % 1 % < 1 %
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> <i>Sehr häufig:</i> Erbrechen Diarrhö <i>Häufig:</i> Übelkeit Magen- bzw. Bauchschmerzen	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	8 % < 1 % 4 % 1 %
<b>Augenerkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Konjunktivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> <i>Häufig:</i> Erkrankungen des Ohrs <sup>c</sup> Erkrankungen des Trommelfells	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	< 1 % 0 %
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> <i>Häufig:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Die Studie zur Prophylaxe hatte keinen Placeboarm, das heißt, es war eine unkontrollierte Studie.

<sup>b</sup> Einzeldosis = gewichtsabhängige Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

<sup>c</sup> Die Patienten hatten Ohrenschmerzen.

(7 Tage), zur Postexposition-Prophylaxe innerhalb eines Haushalts (10 Tage) und zur saisonalen Prophylaxe der Influenza (42 Tage) bei immunkompetenten Patienten, gab es keine Anzeichen für das Auftreten einer Arzneimittelresistenz in Verbindung mit der Anwendung von Tamiflu. Bei immungeschwächten Patienten wurden während einer 12-wöchigen Prophylaxestudie keine Resistenzen beobachtet.

**Klinische Daten und Daten aus Spontanberichten:** Natürliche Mutationen, die mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir *in vitro* verbunden waren, wurden bei Influenza-A- und -B-Viren entdeckt, die von Patienten, die nicht mit Oseltamivir behandelt wurden, isoliert wurden. Resistente Stämme, die sich während einer Behandlung mit Oseltamivir entwickelten, wurden sowohl von immunkompetenten als auch von immungeschwächten Patienten isoliert. Immungeschwächte Patienten und junge Kinder haben ein höheres Risiko, während der Behandlung eine Oseltamivir-Resistenz zu entwickeln.

Es hat sich gezeigt, dass Oseltamivir-resistente Viren, die von mit Oseltamivir behandelten Patienten und aus Oseltamivir-resis-

tenen Laborstämmen von Influenzaviren isoliert wurden, Mutationen in den N1- und N2-Neuraminidasen aufwiesen. Resistenzmutationen neigen dazu, spezifisch für einen bestimmten Virussubtyp zu sein. Seit dem Jahr 2007 hat sich die mit einer H275Y-Mutation verbundene Resistenz der saisonalen H1N1-Stämme weit verbreitet. Die Empfindlichkeit gegenüber Oseltamivir und die Prävalenz derartiger Viren scheinen saisonal und geographisch zu variieren. Im Jahr 2008 wurde H275Y bei >99 % der zirkulierenden H1N1-Influenzaisolate in Europa gefunden. Die H1N1-Influenza im Jahr 2009 („Schweinegrippe“) war fast immer empfindlich gegenüber Oseltamivir, mit nur sporadischen Berichten über Resistenz sowohl in Zusammenhang mit einer therapeutischen, als auch in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung.

#### Therapie der Influenzainfektion

Oseltamivir wirkt nur bei durch Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten. Statistische Analysen werden deshalb nur für influenza-infizierte Patienten dargestellt. In der Gesamtanalyse der Patienten in Therapiestudien, welche sowohl Influenza-positive wie -negative Patienten umfasst (ITT), reduzierte

sich die primäre Wirksamkeit proportional zur Anzahl der Influenza-negativen Patienten. In der gesamten Behandlungspopulation wurde eine Influenzainfektion bei 67 % (Spanne 46 % bis 74 %) der eingeschlossenen Patienten festgestellt. Von den älteren Patienten waren 64 % Influenza-positiv, und von den Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen waren 62 % Influenza-positiv. In allen Phase-III-Therapiestudien wurden die Patienten nur in dem Zeitraum eingeschlossen, währenddem Influenza in der lokalen Bevölkerung auftrat.

**Erwachsene und Jugendliche im Alter von 13 Jahren und älter:** Die Patienten wurden aufgenommen, wenn sie sich innerhalb von 36 Stunden nach Auftreten der Symptome meldeten, Fieber  $\geq 37,8$  °C, begleitet von wenigstens einem respiratorischen Symptom (Husten, verstopfte oder laufende Nase oder Halsschmerzen), und wenigstens ein systemisches Symptom (Myalgie, Schüttelfrost/Schweißausbrüche, Unwohlsein, Abgeschlagenheit oder Kopfschmerzen) hatten. In einer Gesamtanalyse aller Influenza-positiven Erwachsenen und Jugendlichen (n = 2.413), die in die Therapiestudien einbezogen waren, verkürzte Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen die mediane Erkrankungs-dauer der Influenza um ungefähr einen Tag von 5,2 Tagen (95 % Konfidenzintervall 4,9–5,5 Tage) in der Placebo-Gruppe auf 4,2 Tage (95 % Konfidenzintervall 4,0–4,4 Tage;  $p \leq 0,0001$ ).

Der Anteil der Personen, bei denen bestimmte Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis) diagnostiziert und mit Antibiotika behandelt wurden, wurde von 12,7 % (135/1.063) in der Placebo-Gruppe auf 8,6 % (116/1.350) in der mit Oseltamivir behandelten Population reduziert ( $p = 0,0012$ ).

**Therapie der Influenza bei Hoch-Risiko-Populationen:** Die mediane Erkrankungs-dauer der Influenza wurde bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen, die Oseltamivir 75 mg zweimal täglich während 5 Tagen erhielten, nicht signifikant verkürzt. Die Gesamtdauer des Fiebers wurde in den mit Oseltamivir behandelten Gruppen um einen Tag verkürzt. Bei älteren Influenza-positiven Patienten reduzierte Oseltamivir signifikant die Inzidenz bestimmter Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, und zwar von 19 % (52/268) in der Placebo-Gruppe auf 12 % (29/250) in der mit Oseltamivir behandelten Patientengruppe ( $p = 0,0156$ ).

Bei Influenza-positiven Patienten mit chronischer kardialer und/oder respiratorischer Erkrankung betrug die kombinierte Inzidenz von Komplikationen der unteren Atemwege (hauptsächlich Bronchitis), die mit Antibiotika behandelt wurden, 17 % (22/133) in der Placebo-Gruppe und 14 % (16/118) in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe ( $p = 0,5976$ ).

**Therapie der Influenza bei Kindern:** In einer Studie mit ansonsten gesunden Kin-





dem (65 % Influenza-positiv), im Alter zwischen 1 und 12 Jahren (mittleres Alter 5,3 Jahre), die Fieber ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ) und entweder Husten oder Schnupfen hatten, waren 67 % der Influenza-positiven Patienten mit Influenza A und 33 % mit Influenza B infiziert. Die Therapie mit Oseltamivir, innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen, verkürzte die Zeitspanne bis zur Beschwerdefreiheit (definiert als die gleichzeitige Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und das Abklingen von Fieber, Husten und Schnupfen) um 1,5 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,6–2,2 Tage;  $p < 0,0001$ ) verglichen mit Placebo. Oseltamivir reduzierte die Inzidenz akuter Mittelohrentzündung von 26,5 % (53/200) in der Placebo-Gruppe auf 16 % (29/183) bei den mit Oseltamivir behandelten Kindern ( $p = 0,013$ ).

Eine zweite Studie wurde mit 334 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, von denen 53,6 % Influenza-positiv waren, durchgeführt. In der mit Oseltamivir behandelten Gruppe wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt. Am Tag 6 (letzter Behandlungstag) hatte sich in dieser Population der FEV<sub>1</sub>-Wert um 10,8 % in der mit Oseltamivir behandelten Gruppe erhöht, verglichen mit 4,7 % unter Placebo ( $p = 0,0148$ ).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Tamiflu von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit Influenza zurückgestellt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

**Therapie der Influenza-B-Infektion:** Insgesamt 15 % der mit Influenza infizierten Population war mit Influenza B infiziert, der Anteil lag zwischen 1 und 33 % in den einzelnen Studien. Die mediane Erkrankungsdauer bei mit Influenza B infizierten Patienten zeigte zwischen den Therapiegruppen in den einzelnen Studien keinen signifikanten Unterschied. Daten von 504 mit Influenza B infizierten Patienten wurden über alle Studien gepoolt analysiert. Oseltamivir reduzierte die Zeit bis zum Abklingen aller Symptome um 0,7 Tage (95 % Konfidenzintervall 0,1–1,6 Tage;  $p = 0,022$ ) und die Dauer des Fiebers ( $\geq 37,8^\circ\text{C}$ ), Hustens und Schnupfens um einen Tag (95 % Konfidenzintervall 0,4–1,7 Tage;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Placebo.

### Prophylaxe der Influenza

Die Wirksamkeit von Oseltamivir zur Prophylaxe der natürlich auftretenden Influenza-Erkrankung wurde in einer Postexpositions-Prophylaxestudie in Haushalten und zwei saisonalen Prophylaxestudien gezeigt. Der primäre Wirksamkeitsparameter für alle diese Studien war die Inzidenz laborbestätigter Influenza. Die Virulenz von Influenzaepidemien ist nicht vorhersehbar und variiert innerhalb einer Region und von Saison zu Saison, deshalb variiert auch die erforderliche Patientenzahl, die prophylaktisch behandelt werden muss, um einen Fall von Influenza zu verhindern („number needed to treat“ [NNT]).

**Postexpositions-Prophylaxe:** In einer Studie wurde Oseltamivir 75 mg einmal täglich an Personen (davon 12,6 % gegen Influenza

geimpft), die in Kontakt mit einem Influenza-fall (Indexfall) standen, beginnend innerhalb von 2 Tagen nach Auftreten der Symptome beim Indexfall und über einen Zeitraum von 7 Tagen angewendet. Die Influenza-Diagnose konnte bei 163 von 377 Erstfällen bestätigt werden. Oseltamivir senkte signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung bei den Kontaktpersonen der bestätigten Influenzaindexfälle von 24/200 (12 %) in der Placebo-Gruppe auf 2/205 (1 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 6–16;  $p \leq 0,0001$ ]). Die „number needed to treat“ (NNT) bei Kontaktpersonen echter Influenzafälle betrug 10 (95 % Konfidenzintervall 9–12) und 16 (95 % Konfidenzintervall 15–19) innerhalb der gesamten Population (ITT), unabhängig vom Infektionsstatus des Indexfalles.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Verhinderung der natürlich auftretenden Influenza-Erkrankung wurde in einer Postexpositions-Prophylaxe-Studie in Haushalten gezeigt, die Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren sowohl als Indexfälle, als auch als familiäre Kontaktpersonen einschloss. Der primäre Wirksamkeitsparameter in dieser Studie war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza in den Haushalten. Die Oseltamivir-Prophylaxe dauerte 10 Tage. In der Gesamtpopulation zeigte sich eine Reduktion der Inzidenz von laborbestätigter klinischer Influenza in den Haushalten von 20 % (27/136) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 7 % (10/135) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (62,7 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 26,0–81,2;  $p = 0,0042$ ]). In Haushalten mit Influenza-infizierten Indexfällen reduzierte sich die Inzidenz der Influenza von 26 % (23/89) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 11 % (9/84) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (58,5 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 15,6–79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Gemäß einer Subgruppenanalyse bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren, war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza bei Kindern signifikant reduziert und zwar von 19 % (21/111) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 7 % (7/104) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt (64,4 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 15,8–85,0;  $p = 0,0188$ ]). Bei Kindern, die bei Baseline noch keine Viren ausschieden, war die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza von 21 % (15/70) in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhielt, auf 4 % (2/47) in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt, reduziert (80,1 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 22,0–94,9;  $p = 0,0206$ ]). Die NNT für die totale pädiatrische Bevölkerung lag bei 9 (95 % Konfidenzintervall 7–24) und 8 (95 % Konfidenzintervall 6, Obergrenze nicht bestimmbar) in der Gesamtpopulation (ITT), beziehungsweise bei den pädiatrischen Kontakten infizierter Indexfälle (ITTII).

### Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung:

In einer gepoolten Analyse von zwei weiteren Studien, welche mit ungeimpften, ansonsten gesunden Erwachsenen durchgeführt wurden, reduzierte Oseltamivir 75 mg einmal täglich, angewendet während 6 Wochen, signifikant die Inzidenz klinischer Influenza-Erkrankung

von 25/519 (4,8 %) in der Placebo-Gruppe auf 6/520 (1,2 %) in der Oseltamivir-Gruppe (76 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,6–5,7;  $p = 0,0006$ ]) während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Die NNT in dieser Studie betrug 28 (95 % Konfidenzintervall 24–50).

In einer Studie mit älteren Bewohnern von Pflegeheimen, von denen 80 % in der betreffenden Saison geimpft worden waren, senkte Oseltamivir 75 mg einmal täglich während 6 Wochen angewendet signifikant die Inzidenz der klinischen Influenza-Erkrankung von 12/272 (4,4 %) in der Placebo-Gruppe auf 1/276 (0,4 %) in der Oseltamivir-Gruppe (92 % Reduktion [95 % Konfidenzintervall 1,5–6,6;  $p = 0,0015$ ]). Die NNT in dieser Studie betrug 25 (95 % Konfidenzintervall 23–62).

### Prophylaxe der Influenza bei immungeschwächten Patienten:

Es wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie zur saisonalen Prophylaxe der Influenza mit 475 immungeschwächten Personen (388 Personen nach solider Organtransplantation [195 Placebo; 193 Oseltamivir], 87 Personen nach haematopoietischer Stammzelltransplantation [43 Placebo; 44 Oseltamivir], keine Personen mit anderen Ursachen für eine Immunsuppression), unter ihnen auch 18 Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren, durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Auftreten laborbestätigter klinischer Influenza, ermittelt auf der Basis einer Viruskultur und/oder eines vierfachen Anstiegs der HAI-Antikörper. Die Inzidenz laborbestätigter klinischer Influenza lag in der Placebo-Gruppe bei 2,9 % (7/238) und in der Oseltamivir-Gruppe bei 2,1 % (5/237) (95 % Konfidenzintervall –2,3 % – 4,1 %;  $p = 0,772$ ).

Spezielle Studien zur Beurteilung der Verringerung des Risikos von Komplikationen wurden nicht durchgeführt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Einnahme von Oseltamivirphosphat (Prodrug) wird Oseltamivir rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert und überwiegend durch hepatische Esterasen nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten (Oseltamivircarboxylat) umgewandelt. Mindestens 75 % einer oralen Dosis gelangen als aktiver Metabolit in die systemische Zirkulation. Im Verhältnis zu dem aktiven Metaboliten beträgt die systemische Verfügbarkeit des Prodrug weniger als 5 %. Die Plasmakonzentrationen von Prodrug und aktivem Metaboliten sind proportional zur Dosis und werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Oseltamivircarboxylat beträgt beim Menschen im Steady State ca. 23 l. Dieses Volumen entspricht der extrazellulären Körperflüssigkeit. Da die Neuraminidaseaktivität extrazellulär ist, verteilt sich Oseltamivircarboxylat an alle Orte der Virusausbreitung.

Die Bindung des Oseltamivircarboxylats an humane Plasmaproteine ist vernachlässigbar (ca. 3 %).

## Metabolismus

Oseltamivir wird durch überwiegend in der Leber vorkommende Esterasen nahezu vollständig in Oseltamivircarboxylat umgewandelt. *In-vitro*-Studien zeigten, dass weder Oseltamivir noch der aktive Metabolit Substrate oder Inhibitoren für die vorherrschenden Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems sind. Phase-2-Konjugate von beiden Substanzen wurden *in vivo* nicht identifiziert.

## Elimination

Das resorbierte Oseltamivir wird primär (>90%) durch Umwandlung zu Oseltamivircarboxylat eliminiert. Dieses wird nicht weiter verstoffwechselt und wird durch den Urin ausgeschieden. Die Spitzenkonzentrationen von Oseltamivircarboxylat im Plasma nehmen mit einer Halbwertszeit von 6 bis 10 Stunden bei den meisten Probanden ab. Der aktive Metabolit wird vollständig durch renale Exkretion eliminiert. Die renale Clearance (18,8 l/h) liegt über der glomerulären Filtrationsrate (7,5 l/h), was anzeigt, dass die tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration stattfindet. Weniger als 20% einer radioaktiv markierten oralen Dosis werden durch die Fäzes ausgeschieden.

## Niereninsuffizienz

Die Anwendung von zweimal täglich 100 mg Oseltamivirphosphat über fünf Tage bei Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ergab, dass die systemische Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat umgekehrt proportional zur sich verschlechternden Nierenfunktion ist. Zur Dosierung siehe Abschnitt 4.2.

## Leberinsuffizienz

*In-vitro*-Studien lassen den Schluss zu, dass weder ein signifikanter Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivir noch eine signifikante Abnahme der systemischen Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.2).

## Ältere Patienten

Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten im Steady State war bei älteren Patienten (im Alter von 65 bis 78 Jahren) um 25% bis 35% höher als bei Erwachsenen unter 65 Jahren, die vergleichbare Dosen von Oseltamivir erhalten hatten. Die bei den älteren Patienten beobachtete Halbwertszeit war vergleichbar mit jener bei jungen Erwachsenen. Basierend auf systemischer Exposition und Verträglichkeit sind Dosisanpassungen bei älteren Patienten nicht erforderlich, außer es liegt eine schwere Niereninsuffizienz vor (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

## Kinder

**Kinder ab 1 Jahr:** Die Pharmakokinetik von Oseltamivir ist in Pharmakokinetik-Studien mit Einmalgabe bei Kindern im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht worden. Die Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe wurde in einer kleinen Gruppe von Kindern in einer klinischen Studie zur Wirksamkeit untersucht. Jüngere Kinder schieden sowohl das Prodrug als auch den aktiven Metaboliten schneller aus als Erwachsene, was zu einer niedrigeren systemischen Verfügbarkeit einer gegebenen mg/kg Dosis führt. Dosen von 2 mg/kg führen zu einer systemischen Verfügbarkeit von Oseltamivircarboxylat, die der von Erwachsenen nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 75 mg (ca. 1 mg/kg) vergleichbar ist. Die Pharmakokinetik von Oseltamivir bei Kindern über 12 Jahren ist vergleichbar der Erwachsener.

**Säuglinge unter 12 Monaten:** Für Kleinkinder unter 2 Jahren liegen begrenzte Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit vor. Es wurde eine sogenannte pharmakokinetische Modellierung durchgeführt, wobei außer diesen Daten auch Daten aus Studien mit Erwachsenen und Kindern über 1 Jahr verwendet wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Dosierung von 3 mg/kg zweimal täglich bei Säuglingen im Alter von 3 bis 12 Monaten und 2,5 mg/kg zweimal täglich bei Säuglingen im Alter zwischen 1 und 3 Monaten zu einer ähnlichen Verfügbarkeit führt, wie sie sich bei Erwachsenen und Kindern >1 Jahr als wirksam erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2). Es liegen momentan keine Daten zur Anwendung von Tamiflu bei Säuglingen unter 1 Monat vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Anwendung und Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein spezifisches Gesundheitsrisiko beim Menschen. Ergebnisse der konventionellen Karzinogenitätsstudien an Nagern zeigten einen Trend zu einer dosisabhängigen Erhöhung einiger Tumorarten, welche typisch für die verwendeten Nagerarten sind. Betrachtet man dabei den Expositionsspielraum im Vergleich zur erwarteten Exposition beim Menschen, ändern diese Ergebnisse das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tamiflu in den zugelassenen therapeutischen Indikationen nicht.

Teratogenitätsstudien wurden an Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 1.500 mg/kg/Tag bzw. 500 mg/kg/Tag durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung festgestellt. Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Dosen bis zu 1.500 mg/kg/Tag zeigte keine nachteiligen Effekte bei Tieren beiderlei Geschlechts. In prä- und postnatalen Studien an Ratten wurde bei 1.500 mg/kg/Tag ein verlängerter Geburtsvorgang festgestellt: der Sicherheitsabstand zwischen der Exposition beim Menschen und der höchsten Dosis ohne nachteilige Effekte (500 mg/kg/Tag) bei Ratten beträgt das 480-Fache für Oseltamivir und das 44-Fache für den aktiven Metaboliten. Die fetale Exposition bei Ratten und Kaninchen lag ungefähr bei 15% bis 20% von jener der Muttertiere.

Von lactierenden Ratten werden Oseltamivir und der aktive Metabolit in der Milch ausgeschieden. Die begrenzten Daten deuten darauf hin, dass Oseltamivir und sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen. Eine Extrapolation der Tierdaten ergibt geschätzte Mengen von 0,01 mg/Tag bzw. 0,3 mg/Tag der beiden Substanzen.

Bei Meerschweinchen wurde für Oseltamivir in einem „Maximierungstest“ ein hautsensibilisierendes Potenzial festgestellt. Ungefähr 50% der Tiere, die mit dem reinen Wirkstoff behandelt wurden, zeigten nach einer Pro-

vokation Erytheme. Eine reversible Irritation wurde am Kaninchenauge gefunden.

Während sehr hohe orale Einzeldosen von Oseltamivirphosphatsalz bis zu den höchsten geprüften Dosierungen (1.310 mg/kg) keine Nebenwirkungen auf erwachsene Ratten hatten, führten derartige Dosen bei juvenilen, 7 Tage alten Jungtieren zu Toxizität, einschließlich Todesfällen. Diese Wirkungen wurden bei Dosierungen von 657 mg/kg und höher beobachtet. Bei 500 mg/kg wurden, auch bei einer Langzeitbehandlung (mit 500 mg/kg/Tag vom 7. bis 21. Tag post partum), keine Nebenwirkungen beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Talk  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumstearylfumarat

#### Kapselhülle:

Gelatine  
Eisenoxidhydrat (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)  
  
**Druckfarbe:**  
Schellack  
Titandioxid (E 171)  
FD und C Blau 2 (Indigocarmin, E 132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

7 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

#### Lagerung der in der Apotheke angerührten Suspension:

Raumtemperatur-Lagerungsbedingungen:  
3 Wochen (21 Tage) haltbar, wenn bei Raumtemperatur gelagert „Nicht über 25 °C lagern“.

Kühlschrank-Lagerungsbedingungen:  
6 Wochen haltbar, wenn bei 2 °C–8 °C gelagert.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält 10 Kapseln in einer Triplex-Bliesterpackung (PVC/PE/PVDC mit Aluminiumfolie versiegelt).

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### Besondere Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Beseitigung des Rezepturzusatzes, der für Kinder unter 1 Jahr zubereitet wurde

#### Rezepturansatz

Wenn kommerziell gefertigtes Tamiflu Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht verfügbar ist, können Patienten, die nicht in der Lage sind Kapseln zu schlucken, angemessene Dosierungen von



Tamiflu erhalten, die entweder in einer Apotheke oder zu Hause zubereitet wurden.

Für Säuglinge unter 12 Monaten sollte die Zubereitung in der Apotheke der Zubereitung zu Hause vorgezogen werden. Genaue Informationen zur Zubereitung in der Apotheke finden Sie im Abschnitt 4.2 und zur Zubereitung zu Hause finden Sie diese im Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation der Kapseln von Tamiflu.

Spritzen geeigneter Volumina und Maßeinheiten sollten zur Verabreichung der in der Apotheke zubereiteten Suspension und für die Zubereitung zu Hause zur Verfügung gestellt werden. In beiden Fällen sollten auf den Spritzen vorzugsweise die korrekten Volumina markiert sein.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/222/003

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung:  
20. Juni 2007

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2011

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

10 Kapseln  N 1

## 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Telefon (07624) 14-0  
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin